**Введение**

Гормональная регуляция процессов, лежащих в основе жизнедеятельности организма человека и обеспечивающих его гармоничное развитие из оплодотворенного овоцита в нормального ребенка, в течение многих лет продолжает привлекать внимание биологов и медиков. Этот интерес вполне оправдан. Гормоны, продуцируемые при беременности эндокринными железами, как самой женщины, так и ее плода. Являются одним из ведущих звеньев биологических механизмов. Они обеспечивают интеграцию всех процессов, лежащих в основе нормального эмбрионального и фетального онтогенеза, прогресса беременности и срочного родоразрешения. Это позволяет считать гормональные аспекты физиологической беременности проблемой, имеющей не только общебиологическое, биохимическое, медицинское, но и социальное значение.

Гормональный фон беременности у человека чрезвычайно сложен даже тогда, когда гестационный процесс протекает нормально и не сопровождается генитальной или экстрагенитальной (в том числе эндокринной) патологией. Эта сложность обусловлена многими обстоятельствами. Новый физиологический уровень функционирования организма женщины, каким является беременность, определяет включение новых, иных, чем вне ее, уровней корреляций в нейроэндокринной регуляции, координации и управлении функциональной активностью всех органов и систем, обеспечивающих нормальный гестационный прогресс. Это относится как к системе поддержания адаптационного и метаболического гомеостаза организма, так и к системе, контролирующей состояние репродуктивной функции женщины и внутриутробное развитие плода.

В 1962 г. Diczfalusy сформулировал основной постулат, лежащий в основе современной эндокринологии беременности. Он показал, что нормальное развитие гестационного процесса обеспечивается фето-плацентарной системой (ФПС). Эта теория нашла свое дальнейшее, подтверждение, развитие и углубление в исследованиях многих авторов. Было показано, что только совокупная, гармоничная, тонко координированная деятельность отдельных звеньев общей системы является ключевым условием, которое обеспечивает нормальный прогресс беременности.

Представление о ФПС как о ведущем факторе пренатального онтогенеза человека оказалось весьма перспективным с позиций познания эндокринологии беременности.

Взаимоотношения между организмом беременной женщины и внутриутробно развивающимся плодом, их взаимозависимость и взаиморегуляция, а, следовательно, и нормальный прогресс гестационного процесса, в значительной степени определяются морфофункциональной (в первую очередь гормонопоэтической) компетентностью плаценты, этой новой эндокринной железы, формирующейся на ранних этапах беременности и завершающей свою деятельность с родами.

Немаловажная роль в поддержании метаболического и адаптационного гомеостаза, который обеспечивают нормальный прогресс беременности, принадлежит гормонопоэтической активности эндокринной системы плода. Анатомо-морфологическое формирование и начало гормональной активности последней начинается на ранних этапах пренатального онтогенеза. Таким образом, либо вся эндокринная система, либо отдельные эндокринные железы плода представляются немаловажным фактором, вносящим свои коррективы в формирование гормонального фона беременности у человека. Этот автономный и в то же время взаимообусловленный гормонопоэз отдельных составляющих системы мать - плацента - плод делает эндокринологию беременности весьма сложным феноменом. Индивидуальная специфичность биологического эффекта каждого из гормонов, продуцируемых ФПС, комплексность их воздействия на организм в значительной степени определяют нормальный прогресс беременности. В то же время сложность и многокомпонентность биологической конструкции системы мать - плацента - плод наряду с широкими и разнообразными функциональными возможностями может стать причиной ее особой уязвимости под влиянием вредных воздействий окружающей среды.

Нарушение функциональных связей в системе мать - плацента - плод приводит к патологическому течению беременности вплоть до её прерывания. Поэтому изучение гормонального фона нормальной гестационной динамики у человека чрезвычайно важно: оно дает возможность сравнительной оценки гормонального баланса у женщин с патологическим течением беременности, обусловленным эндокринной дисфункцией.

В последние годы значительный прогресс в области количественной аналитической биохимии гормонов в большой степени облегчил выполнение указанных задач, Использование радиоиммунологических методов открыло широкие возможности определения гормонов, ряда их предшественников и метаболитов в биологических субстратах организма. Они же послужили основой для изучения динамики секреции отдельных гормонов, продуцируемых фето-плацентарной системой, как при физиологической беременности, так и при осложненной нарушением гинекологического, соматического и эндокринного статуса организма женщины.

В данном исследовании представлена количественная и качественная характеристика гормонов ФПС. Это дает возможность изучить количественную динамику как гормонов, признанных традиционными регуляторами гестационного процесса, так и обширной группы гормонов, участвующих в регуляции метаболического гомеостаза организма. Последнее имеет немаловажное значение для нормального прогресса беременности, так как интенсивность и направленность процессов обмена биоорганических субстратов (белки, жиры, углеводы) определяет не только пластический и энергетический фонды организма, но и в значительной степени влияет и на его адаптационно-компенсаторные возможности. В то же время является бесспорным участие гормонов метаболического спектра действия в обеспечении нормального течения гестационного процесса.

Следовательно, гормональные корреляции, на фоне которых формируется и развивается гестационный процесс, являются ведущим фактором, обеспечивающим поддержание постоянства внутренней среды в системе мать - плацента - плод и нормальное развитие. Это может быть использовано как основа для раскрытия и клинической оценки патогенетических механизмов, связанных с нарушением эндокринологического гомеостаза беременной, прогноза патологической беременности и назначения патогенетической терапии.

**1. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИИ БЕРЕМЕННОСТИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

**.1 Беременность**

Беременность человека - особое состояние организма женщины, при котором в её репродуктивных органах находится развивающийся эмбрион или плод. Беременность возникает в результате слияния женской и мужской половых клеток в маточной трубе, после чего происходит образование зиготы, содержащей 46 хромосом. В результате деления клеток образуется бластоциста, которая на седьмые сутки прикрепляется к стенке матки. В первые три месяца беременности (первый триместр) закладываются органы плода, к концу 12-й недели полностью оформляется плацента. Через неё плод получает питательные вещества и происходит удаление конечных продуктов обмена. Длительность беременности человека составляет 9 месяцев, или 40 акушерских недель (считаемых от даты последней менструации). В акушерстве различают беременность физиологическую и патологическую. В норме любая беременность завершается родовым актом - на свет рождается ребёнок, а в случае многоплодной беременности - близнецы (гомо-идентичные или гетерозиготные - разные).

**1.1.1 Беременность физиологическая**

Средняя продолжительность беременности от оплодотворения до родов составляет 38 недель (эмбриональный срок). Средняя продолжительность беременности от начала последней менструации до родов составляет 40 недель (акушерский срок). Использование акушерского срока более распространено в медицине, так как дата оплодотворения, как правило, трудноопределима [1].

Внутриутробное развитие человека принято разделять на периоды. Развитие эмбриона от оплодотворения яйцеклетки до начала имплантации (первая неделя развития) характеризуют как преимплантационный период, последующее развитие относят к постимплантационному периоду. В преимплантационный период эмбрион не прикреплен к стенке матки матери, в течение первых 4 дней эмбрион движется от места оплодотворения по фаллопиевой трубе в сторону матки, на 5-6 день развития эмбрион находится в матке женщины, подготавливая себя к имплантации. Также принято выделять эмбриональный и фетальный периоды развития.

Эмбриональный период длится от момента оплодотворения до конца 8 недели эмбрионального срока (10 неделя акушерского срока). В течение эмбрионального периода происходят оплодотворение, дробление (образование многоклеточности), имплантация (внедрение в матку), гаструляция (образование зародышевых листков), органогенез (формирование органов), плацентация и прочие процессы. В течение эмбрионального периода зародыш увеличивается в размере с 0,1 мм (оплодотворенная яйцеклетка) до 3 см (без учёта плодных оболочек). Изначально зародыш не напоминает младенца и лишь постепенно он приобретает черты и строение, сходные с младенцем. На последней неделе эмбрионального срока у эмбриона исчезают некоторые эмбриональные структуры (жаберные дуги и жаберные щели, хвост, уменьшается аллантоис)[1].

Фетальный период длится, начиная с 11 недели акушерского срока до родов. К началу фетального периода у плода сформированы все системы органов (развитие происходит в рамках сформированных систем), внешне плод напоминает младенца, происходит интенсивный рост плода и изменение пропорций тела.

Чувствительность эмбриона и плода к негативным воздействиям тем выше, чем меньше срок беременности. В течение эмбрионального периода риск спонтанного прерывания беременности приблизительно в 10 раз выше, чем в течение фетального периода[1].

Беременность женщины принято разделять на так называемые «триместры» (периоды по три месяца). Соответственно говорят о первом, втором и третьем триместрах беременности. Каждый из триместров характеризуется определенными акушерскими особенностями и рисками.

Датировка беременности в неделях и месяцах от даты последней менструации представлена на рис.1.1.



Рис. 1.1 - Шкала периода беременности [1]

С момента возникновения беременности формируются две весьма тесно взаимосвязанные между собой системы[1]:

функциональная система материнского организма, которая обеспечивает создание всех необходимых для правильного развития плода условий;

функциональная система плода, ответственная в основном, за поддержание его нормального гомеостаза.

Главным связующим звеном между этими двумя функциональными системами на определённом этапе течения беременности становится плацента - таким образом, для защиты чужеродного (с точки зрения иммунной системы матери) плода формируется ФПС. В связи с наличием тесной морфофункциональной связи между плодом и плацентой оба этих образования обычно описывают как единую фетоплацентарную систему.

Беременность патологическая

Характер течения перинатального периода в немаловажной степени определяет особенности развития и состояние здоровья плода, а также в детском и зрелом возрасте. Значительное влияние на течение перинатального периода онтогенеза оказывают факторы, определяющие особенности развития эмбриона и плода до достижения 28-недельного срока, а также состояние половых клеток родителей (гамет), давших начало новой жизни. Современной науке известно, что аномалии развития и заболевания плода прежде всего обусловлены[1]:

хромосомными и генными нарушениями (мутациями);

влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды;

генетическими нарушениями, способными реализоваться (проявляться) только в результате воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды.

В связи с тем, что патологические факторы, влияющие на риск возникновения перинатальной патологии, обладают неодинаковым эффектом, выделяют:

гаметопатии - поражение гамет родителей или их предков, а также повреждение зиготы ненаследственными факторами на первых стадиях её дробления. Причинами гаметопатий являются разнообразные влияния вредных факторов внешней среды на половые клетки родителей или предков, вызывающие мутации, в том числе и так называемые спонтанные мутации;

эмбриопатии - это заболевания и повреждения зародыша, возникающие в период от образования эмбриобласта, с середины 1-го до конца 3-го мес. внутриутробного развития. Причиной эмбриопатии могут явиться наследственные генетические нарушения, инфекционные заболевания, интоксикация ядами, недостаток кислорода, лучевые и другие болезнетворные влияния, передаваемые от матери зародышу. Эмбриопатии приводят к нарушению формирования органов зародыша и являются причиной пороков развития органов и частей тела, самопроизвольных абортов;

фетопатии - врождённая патология, возникающая в фетальном периоде беременности и связанная с различными заболеваниями, такими, как врождённый токсоплазмоз, врождённый сифилис, цитомегалия, вторичная микроцефалия, генетически детерминированная гидроцефалия, врождённый гипотиреоз, миотоническая дистрофия Штейнерта-Баттона, миопатия Дюшенна, СПИД.

**1.2 Эндокринные железы и их гормоны**

Для возникновения и нормального течения беременности необходимы условия, в создании которых чрезвычайно важное участие принимают железы внутренней секреции.

**1.2.1 Гипофизарные гормоны**

К гипофизным гормонам относят гормоны передней доли гипофиза: гонадотропные гормоны (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеотропный гормон (ЛГ)), пролактин (Прл), тиреотропный гормон (ТТГ), соматотропный гормон (СТГ), адренокортикотропный гормон (АКТГ), и гормоны задней доли гипофиза: вазопрессин (ВП) и окситоцин (ОТ).

Гонадотропные гормоны - к этой группе относят ФСГ, ЛГ, а так же хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). По строению они являются гликопротеидами с молекулярной массой более 30 кД и состоят из двух субъединиц, α - субъединица для этих гормонов и для ТТГ идентична, тогда как β - субъединица - различна.

Фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин) - биологическая роль заключается в стимуляции:

роста примордиальных фолликулов;

образования фолликулярной жидкости и транспорта ее в полость фолликула;

образования рецепторов к ЛГ на мембране гранулезных клеток;

активации ароматазы клеток гранулёзы - крайне важного фермента, который андрогены (андростендион и тестостерон (Тс)) превращает в эстрогены (эстрон (Е1) и эстрадиол (Е2)).

Лютеотропныйгормон (лютропин) - биологическая роль в организме заключается в стимуляции:

синтеза андрогенов в клетках теки фолликулов;

секреции прогестерона, простагландинов в клетках гранулезы;

действия простагландинов и протеолитических ферментов, что приводит к истончению и разрыву стенки фолликула;

процесса лютеинизации клеток гранулезы овулировавшего фолликула и формирования желтого тела.

Пролактин - белок с молекулярной массой около 23 кД. Секретируется лактотропными клетками передней доли гипофиза. По структуре гомологичен СТГ и ПЛ. Основная биологическая роль - рост и развитие молочной железы и интенсивная стимуляция лактации. У небеременных в яичнике нормальный уровень Прл необходим для синтеза желтым телом ПГ, тогда как повышенное содержание Прл подавляет стероидогенез и является одной из причин ановуляторного цикла, что подразумевает в себе монофазный МЦ, характеризующийся отсутствием овуляции и фазы развития желтого тела, с сохранением регулярности и ритмичности маточных кровотечений.

Половые гормоны[2]

Эстрадиол(17-β-эстрадиол, 17-β-эстра-1,3,5(10)-триен-3,17-днол, Е2) - стероидный гормон, cинтезируется вклетках фолликулов, желтом теле и плаценте под влиянием ФСГ из андрогенов путем их ароматизации. Ароматаза - фермент, который так же называется эстрогенсинтетазой, катализирует образование ароматических С18-эстрогенов (Е1 и Е2) из С19-андрогенов (андростендиона и тестостерона (Тс)). Наряду с Е2 в фолликулах синтезируются Е1 и эстриол (Е3), которые представляют собой последовательные метаболиты Е2.

Эстрон (3- гидроксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он, Е1) - основной метаболит Е2, хотя может образовываться и непосредственно из андрогенов путем их ароматизации. Е1 имеет небольшую эстрогенную активность, синтезируется фолликулярным эпителием, при беременности - плацентой. В неизмененном виде выделяется с мочой.

Е2 оказывает определяющее влияние на развитие и функции половых органов и формирование вторичных половых признаков, а так же на развитие яйцеклетки и регуляцию МЦ.

Эстриол(16-α, 17-β-эстриол, Е3) - стероидный гормон, у небеременных синтезпроисходит в печени путем преобразования Е2 и Е1. Обладает низкой эстрогенной активностью, проявляя даже антиэстрогенные свойства; оказывает противоопухолевое действие; подавляет гонадотропную функцию гипофиза; стимулирует пролиферацию эпителия шейки матки, влагалища, вульвы и цервикальную секрецию. Считается, что Е3 оказывает антиимплантационное действие, что может быть причиной бесплодия, которое подавляется действием Е2.Количественно преобладает только при беременности, когда по его уровню в крови и по экскреции с мочой можно оценивать состояние ФПС.

Прогестерон (ПГ) - стероидный гормон, синтезируемый гранулярными клетками и клетками теки желтого тела, плацента и корой надпочечников под влиянием ЛГ, а при беременности - ХГЧ. В крови находится как в свободном, так и в связанном с белками состояниях. Период полураспада составляет несколько минут, основная часть ПГметаболизируется в печени и секретируется в мочу в виде прегнандиола, а так же его соединений с глюкуроновой и серной кислотами. Кроме Пг в яичниках и надпочечниках синтезируется 17α- гидроксипрогестерон(17α-ГП) и ряд биологически мало активных метаболитов.

Пг вызывает изменения в эндометрии, подготавливая его к имплантации зародыша; способствует сохранению беременности, подавляя активность гладкой мускулатуры матки и развитие фолликулов в яичниках; стимулирует развитие концевых секреторных отделов молочных желез; уменьшает порог возбудимости гладкомышечных клеток миометрия, поддерживает тонус шейки матки.

Тестостерон (Тс) - стероидный гормон, продуцируемый корой надпочечников и яичниками в соотношении 1:1 в количестве около 1 мг/сутки. Примерно 97-99 % гормона циркулирует в крови в связанной с β-глобулином и тестостерон-связывающим глобулином форме. В печени происходит инактивация Тс и превращение его в 17-КС.

Андрогены в женском организме служат субстратом для образования эстрогенов, а так же стимулируют предовуляторный выброс ЛГ.

Наряду с Тс яичники образуют α4-андростендион (α4-АСД) - андроген, который относится к 17-КС и образуется так же корой надпочечников. Для него характерен суточный ритм секреции с максимумом в утренние часы. В динамике МЦ максимальный уровень отмечен в овуляторный период. В периферических тканях гормон превращается в андрогены (Тс и 5α-дигидро-Тс).

При низком содержании андрогенов в крови и фолликулярной жидкости усиливается процесс ароматизации и образование эстрогенов, при высоком - вызывается атрезию фолликула. Повышение их количества в крови при гиперплазии коры надпочечников и при гормонально активных опухолях у женщин обуславливает формирование вторичных мужских половых признаков.

Гормоны коркового слоя надпочечников[2]

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) - представляет собой андроген, который относится к 17-кетостероидам; секретируется сетчатой зоной коры надпочечников. У него короткий период полураспада, а концентрация в крови максимальна в утренние часы. ДГЭА катаболизируется в андростендиол, Тс и 5α-дигидро-Тс.

ДГЭА является очень чувствительным показателем активности синтеза андрогенов в надпочечниках. Этот показатель необходим при оценке функции полового созревания у детей, поскольку рост уровня ДГЭА в крови хорошо коррелирует с развитием вторичных половых признаков.

Кортизол (Кр) - стероидный гормон, который вырабатывается пучковой зоной коры надпочечников. Его секреция стимулируется АКТГ передней доли гипофиза. В крови связан с транскортином (кортикостероидсвязывающий глобулин), альбумином и сексстероидсвязывающим глобулином. Лишь 10 % Кр в крови находится в свободном состоянии и выделяется с мочой в неизмененном виде. Основной эффект Кр заключается в системной регуляции обмена веществ и электролитного баланса.

Альдостерон- является наиболее активным из минераллокортикоидов. Основное действие заключается в поддержании водноэлектролитного гомеостаза, величин объема циркулирующей крови и артериального давления. Этот эффект реализуется путем активации поглощения натрия и выхода калия и водорода с мочой в дистальных почечных канальцах, а так же путем регуляции внеклеточного обмена ионов и воды.

Белковые гормоны плаценты, децидуальной и плодной оболочек[3]

В течение беременности плацента продуцирует уникальную группу гормонов, каждый из которых соответствует определенному гипофизарному или гипоталамическому гормону и имеет сходные биологические и иммунологические свойства. Гипофизарным тропным гормонам соответствуют плацентарный хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), хорионический соматомаммотропин (ХСЧ) и хорионический тиротропин (ХТЧ); предполагается и существование плацентарного кортикотропина (ХКЧ). Кроме того, плацента продуцирует родственные АКТГ- пептиды, включая β-эндорфин и α-меланоцитостимулирующий гормон (α-МСГ), а также гормоны, аналогичные гипоталамическим гонадотропин-рилизинг-гормону (ГРГ), тиротропин-рилизинг-гормону (ТРГ) и соматостатину.

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)- гормон белковой природы, по своим биологическим и иммунологическим свойствам близок к Лг передней доли гипофиза. Он способствует сохранению функции желтого тела яичника, влияет на развитие надпочечников и гонад плода, на процессы обмена стероидов в плаценте.

Подобно всем гормонам гликопротеидной природы (ЛГ, ФСГ, ТТГ), ХГЧ состоит из двух субъединиц: αиβ.α-субъединица у всех этих гормонов имеет незначительные различия, в отличии от β, котораяопределяет только их специфичность.

Хорионический соматомаммотропин человека или плацентарный лактоген (ПЛ или ХСЧ)- также относится к гормонам белковой природы, имеет иммунологическое и некоторое биологическое сходство с гормоном роста гипофиза. Благодаря своему антиинсулиновому действию плацентарныйлактоген усиливает процессы гликогенеза в печени, снижая толерантность организма к глюкозе, усиливая липолиз. Он синтезируется плацентой на протяжении всей беременности и начинает определяться уже на 6-й неделе.

ХСЧ - это одноцепочечный полипептид, состоящий из 191 аминокислотного остатка с двумя дисульфидными мостиками, имеющий 96% гомологичности с гормоном роста и выраженное сходство вторичной структуры.

Соматотропная активность ХСЧ составляет около 3% активности гормона роста, а пролактиноподобная равна активности пролактина гипофиза (у животных). ХСЧ стимулирует эпифизарный рост большеберцовой кости, увеличение массы тела и захват сульфата хрящевой тканью гипофизэктомированных крыс, однако при условии введения доз, в 100-200 раз больших, чем гормона роста. В опытах invitroХСЧ стимулирует включение тимидина в ДНК и потенцирует действие гормона роста (ГР) и инсулина[2].

Действие вводимого ХСЧ на обмен жиров и углеводов подобно действию ГР, включая торможение утилизации глюкозы на периферии и стимуляцию выделения инсулина.

Что касается маммотропной и лактогенной активности, ее не удалось выявить при не введении ХСЧ женщинам, перенесшим гипофизэктомию, хотя в опытах на животных и продемонстрированна высокая (аналогичная ГР) активность.

Ряд исследователей считают [4], что плацента синтезирует и секретирует белковый гормон, близкий к ТТГ гипофиза по своим иммунологическим, физико-химическим и некоторым гормональным свойствам; он назван хорионическим тиреотропином. Активная часть гормона представлена гликопротеидом с молекулярной массой около 30 кД, близким к ТТГ по хроматографическим и электрофоретическим показателям.

Установлено, что ХТЧ стимулирует секрецию тиреоидных гормонов и инкорпорацию неорганического фосфата щитовидной железой и что этот гормон нейтрализуется высокоспецифичными антителами к ТТГ. Тиреоидстимулирующая активность сыворотки женщины наибольшая в ранние сроки беременности и затем снижается, оставаясь, однако, до родов выше, чем у небеременных.

Физиологическая роль ХТЧ полностью не определена. Hennen и соавторы [2]полагают, что с этим гормоном связаны случаи увеличения щитовидной железы и колебания показателей ее функции во время беременности. Они подчеркивают, что концентрация ХТЧ во время беременности недостаточна, чтобы индуцировать клинические симптомы гипертиреоза.

Нельзя не учитывать и тот факт, что некоторым исследователям [2] не удалось выявить существенную ТТГ-подобную иммунореактивность или определяемую биологическим методом тиреотропную активность в сыворотке здоровых беременных женщин.

Многие исследователи предполагали, что плацента продуцирует АКТГ-подобные вещества, aLiotta и соавторы [3] получили данные, свидетельствующие, что плацента может быть источником хорионического кортикотропина, еще одного гормона, аналогичного гипофизарному.

Иммунологическими и биологическими методами продемонстрировано наличие адренокортикотропной активности в экстрактах плаценты. Опыты in vitro показали, что ХКЧ синтезируется клетками трофобласта. Физиологическое значение этого гормона еще предстоит установить. Полагают, что ХКЧ может быть ответственен за наблюдаемую у беременных относительную резистентность гипофиза к подавляющему действию глюкокортикоидов (по механизму обратной связи).

Другие родственные АКТГ пептиды

В гипофизе синтезируется гликопротеид-предшественник с молекулярной массой около 31 кД, названный проопиомеланокортином (ПОМК), от которого отщепляется АКТГ и группа пептидов, включая β-липотропин(β-ЛПТ), β- эндорфин и α-МСГ.

Наличие АКТГ и β-эндорфиноподобных пептидов в экстрактах плаценты продемонстрировано с помощью разных методик. Опыты Liottaи соавторов [3] с культурой клеток трофобласта человека показали, что эти клетки синтезируют высокомолекулярный гликопротеин, близкий к ПОМК гипофиза. При обработке трипсином этого гликопротеида получены АКТГ (9-15)- и β-эндорфиноподобные (1- 9) фрагменты.

Совсем недавно с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии установлено, что синтезируемый плацентой β-эндорфиноподобный пептид сравним с синтетическим β -эндорфином человека[3].

Синтез ПОМК и β -эндорфина плацентой является, таким образом, еще одним свидетельством сходства ее биосинтетических возможностей с гипофизарной. Биологическую роль (если она есть) плацентарногоэндорфина еще предстоит исследовать.

До недавнего времени мембраны децидуальной оболочки и плода не рассматривались как активные эндокринные образования, однако к настоящему времени получены данные, свидетельствующие о способности их не только продуцировать и метаболизировать гормоны, но и отвечать на гормональные воздействия (судя по наличию в них рецепторов гормонов).

Децидуальная оболочка матки состоит из содержащих гликоген клеток стромального происхождения. Эти клетки можно видеть в поздней лютеиновой фазе; с наступлением беременности размеры их значительно увеличиваются. Децидуальная оболочка беременности состоит из трех анатомических частей [5]:

) deciduabasalis подлежит под имплантированным яйцом и формирует материнскую часть плаценты;

) deciduacapsularis выстилает плодный мешок (исчезает в поздние сроки беременности);

) deciduavera выстилает остальную часть полости матки (и затем интимно прилежит к хориону).

Таким образом, децидуальная оболочка контактирует с плодом (через амниотическую жидкость) и подлежащим миометрием. Считается [5], что децидуальная оболочка синтезирует пролактин, релаксин и простагландины, а также способна превращать 25-ОHD3в l,25-(OH)2D3(1,25-дигидроксихолекальцифарол), с участием 1α-гидроксилазы. Кроме того, в ней идентифицированы рецепторы окситоцина и l,25-(OH)2D3.и соавторы [3] предположили, что продуцируемый децидуальной тканью пролактин повышает сократимость миометрия и что этому может препятствовать релаксин. Тесный контакт децидуальной оболочки с миометрием идеально способствует этому.

Установлено, что местом синтеза релаксина также является децидуальная ткань. В противоположность пролактину релаксин тормозит сократимость матки; оба этих децидуальных гормона действуют на миометрий в противоположных направлениях, преобладание одного из них зависит от различных факторов. Кроме того, релаксин увеличивает растяжимость шейки и индуцирует формирование межлонной связки. Биологическую роль релаксина у беременной женщины еще предстоит уточнить.

О том, что децидуальная оболочка может быть мишенью для гормонов, свидетельствуют исследования Fucbs и соавторов, обнаруживших в ней рецепторы окситоцина, число которых прогрессивно увеличивается (параллельно с увеличением в миометрии) и достигает максимума к началу родов. В этой же работе показано, что пролактин способен индуцировать продукцию простагландиновдецидуальной оболочкой (но не миометрием). Таким образом, окситоцин может стимулировать сокращения матки, не только непосредственно действуя на миометрий, но активизируя синтез простагландинов в децидуальной оболочке.

Наконец, децидуальная оболочка способна синтезировать активный D-гормон [витамин Dз или 1,25-(OH)D3] из биологического предшественника 1,25-ОНD3. Не исключено, что этот витамин D3 поступает к плоду через амниотическую жидкость и(или) участвует в модуляции эффектов кальция в миометрии насколько это важно, покажут дальнейшие исследования.

беременность гормон плацента прогестерон

**1.3 Гормональный фон при протекании менструального цикла и нормальном развитии беременности**

**.3.1 Гормональная регуляция нормального менструального цикла(МЦ)**

Нормальный МЦ длится 28±5 дней и включает ряд последовательных этапов[2]:

первая половина (пролиферативная) - включает развитие фолликулов и формирование доминантного фолликула (фолликулярная фаза) длится с 1-го по 14-й день и заканчивается овуляцией;

вторая половина (секреторная) - включает образование и развитие желтого тела (лютеиновая фаза), длится с 15-го по 28-й дни;

отторжение функционального слоя эндометрия - менструация.

Все перечисленные процессы контролируются гипоталамическими гормонами (ФСГ и ЛГ) которые и обуславливают циклические изменения выработки яичниковых гормонов (эстрогенов, андрогенов и Пг). Последние, в свою очередь, по принципу обратной связи оказывают влияние на секреторную активность центральных звеньев (гипотоламусаи гипофиза). Система является саморегенерирующейся и функционирует в течение всего репродуктивного периода (от менархедо менопаузы). Менархе - это первое менструальное кровотечение.

В начале первой половины МЦ низкий уровень Е2, в крови стимулирует выработку гипоталамического нейрогормонагонадолиберина, что проявляется учащением (до 1 часа) пиков его секреции. Эго приводит к активации выработки гипофизом ФСГ и прогрессирующему увеличению его концентрации в крови (от 2-3 до 15-25 МЕ/л) [2].

Прирост уровня в крови ФСГ стимулирует активацию роста нескольких (от 3 до 30) примордиальных фолликулов. При этом, основные изменения касаются фолликулярных (гранулезных) клеток, число которых существенно возрастает. Они формируют пузырчатый фолликул и синтезируют фолликулярную жидкость, в которой накапливается большое количество половых стероидных гормонов - эстрогенов и андрогенов. К 7-му дню цикла (середина фолликулярной фазы) появляется один доминантный фолликул (граафовпузырек) вокруг которого формируется оболочка - тека. Крайне редко может образовываться два граафова пузырька. Остальные фолликулы подвергаются обратному развитию с формированием атретических тел (временных эндокринных желез в составе яичника).

Эпителий первичного фолликула имеет рецепторы к ФСГ, эстрогенам иТс. Последнийвырабатывается клетками внутренней теки фолликула и является субстратом для образования эстрогенов. Этот процесс катализирует ароматаза, стимуляция которой регулируется ФСГ. Е2 активирует дальнейшую пролиферацию фолликулярных клеток и экспрессию в них большого количества рецепторов к ФСГ и стероидам, в это приводит к еще большей выработке Е2. ИзбытокТс, который образуется клетками теки, угнетает пролиферацию фолликулярного эпителия. По мере развития фолликула его клетки под воздействием ФСГ приобретают рецепторы к ЛГ [6].

Здесь необходимо подчеркнуть ключевое значение Е2, для адекватной регуляции центрального звена репродуктивной системы. Особенность влияния этого гормона на гипоталамо-гипофизарную систему заключается в том, что при низком содержании эстрогенов гонадолиберин стимулирует образование в базофилах (гонадотрофах) передней доли гипофиза ФСГ, а при высоком - ЛГ. Поэтому, прирост концентрации в крови Е2 со второй половины фолликулярной фазы (7-8 дни МЦ) переключает гипофизарный синтез с ФСГ на ЛГ.

Кроме того, имеет место еще один механизм торможения выработки ФСГ. Он реализуется посредством прямого подавления гипофизарной секреции ФСГ α-ингибином. Последний представляет собой пептидный гормон, вырабатываемый зернистыми клетками растущих фолликулов яичника [5].

Таким образом, нарастающий со второй половины фолликулярной фазы уровень Е2 и α-ингибина по механизму положительной обратной связи вызывает предовуляторный выброс из гипофиза ЛГ и по механизму отрицательной обратной связи тормозит секрецию ФСГ. Эти сдвиги предотвращают дальнейший рост других фолликулов.

Для проявления данного эффекта у женщин уровень Е2выше порогового (более 0.5 нмоль/л (200 пг/мл)) должен сохраняться более 50 часов. Овуляция наступает через 24-36 часов после возникновения над порогового уровня Е2 и через 10-12 часов после пика ЛГ. Надежным индикатором овуляции служит начало повышения уровня ЛГ, которое наступает за 28-32 часа до разрыва фолликула. Выброс ЛГ в середине цикла сопровождается также выбросом ФСГ [5].

После овуляции ЛГ, взаимодействуя с рецепторами фолликулярных клеток и клеток теки фолликула, вызывает их железистый метаморфоз и синтез стероидов, особенно Пг и, в меньшей степени, Е2 и андрогенов. Пг, действуя по механизму отрицательной обратной связи, угнетает секрецию ЛГ и способствует снижению его содержания в крови. По количественному содержанию Пг в крови принято судить о полноценности лютеиновой фазы. Его уровень достигает максимума на 8-й день после выброса ЛГ. Во второй половине лютеиновой фазы при отсутствии оплодотворения под влиянием высокого содержания в крови Пг и Е2, тормозится секреция ЛГ. Это ведет к снижению стероидогенной способности лютеиновых клеток, регрессии желтого тела. Содержание Е2и Пг за 2-3 дня до менструации снижается до минимума, что растормаживает секрецию ФСГ в гипофизе и способствует сокращению спиральных артерий функционального слоя эндометрия, а соответственно, наступлению менструального кровотечения. По приросту уровня ФСГ на 7-й день по сравнению с 21-м (в норме - в 2-3 раза) можно судить об адекватности центральной регуляции фолликулогенеза. Прирост уровня Е2 на 14-й день по сравнению с 7-м днем (в норме в 5-6 раз) указывает на нормальное развитие фолликула. Значительный прирост уровня в крови ЛГ на 14-й день по сравнению с 7-м днем (в 8-10 раз) свидетельствует об адекватной центральной стимуляции овуляции. Увеличение уровня в крови Пг на 21-й день по сравнению с 14-м (в 4- 5 раз) указывает на нормальное созревание желтого тела [2].



Рис. 1.2 - Динамика содержания ЛГ, ФСГ, эстрадиола и прогестерона в крови в течении полового цикла у женщины: 1 - прогестерон, 2 - эстрадиол, 3 - ЛГ, 4 - ФСГ; по оси абцисссхематически показано состояние эндометрия

Гормональная регуляция беременности

В процессе оплодотворения важную роль играет гормон окситоцин. Он секретируется в ответ на коитус, у мужчин он стимулирует сокращение гладких мышц семявыносящих путей и выброс спермы (эйякуляция), а у женщин усиливает сокращения мускулатуры матки и яйцеводов, тем самым способствуя не только захвату ооцита яйцеводом из полости тела, но и продвижению сперматозоидов по половым путям женщин к ооциту. Эффекты окситоцина у них сенсибилизируются эстрогенами.

После оплодотворения яйцеклетки у женщин в норме наступает специфическое гормонозависимое состояние вынашивания плода в матке - беременность - закономерное продолжение лютеиновой фазы цикла. В случае оплодотворения яйцеклетки и ее имплантации в стенку эндометрия желтые тела не регрессируют, а продолжают активно функционировать и способны прогрессивно усиливать продукцию прогестерона и его активных аналогов. По-видимому, зигота, контактируя с эндометрием, способна каким-то образом специфически тормозить образование в матке простагландинов, обладающих лютеолитическим действием.

Прогестины же, образующиеся в желтом теле, при участии эстрогенов способствуют имплантации (нидация), развитию плаценты и поддержанию ее функций. Прогестины - это название подкласса стероидных гормонов, производимых в основном жёлтым телом яичников и частично корой надпочечников, а также плацентой плода.

Вслед за имплантацией бластоциста в эндометрий большая часть его клеток дифференцируется в трофобласт, образующий контакт с децидуомой эндометрия. В результате формируется особый орган беременности - плацента, основная функция которого не только обеспечение питания и дыхания плода, но и гормонообразование. Плацента на определенных стадиях беременности приобретает роль доминирующей, автономно работающей эндокринной железы поддержания и развития беременности. Так, у женщины, начиная с 4-го месяца беременности, эндокринная функция плаценты, а не гипофизарно-яичниковой системы почти целиком регулирует течение беременности. Удаление яичника или гипофиза у женщин после 4-го месяца беременности практически не влияет на дальнейшее ее течение [7].

Установлено, что синцитиальные клетки трофобласта плаценты продуцируют ряд стероидных и белковых гормонов: прогестины, эстрогены, хорионический гонадотропин (ХГЧ), хорионический соматомаммотропин, релаксин и, возможно, другие гормоны.



Рис. 1.3 - Динамика концентрации эстрогенов и прогестерона в крови в течении беременности у женщины

Роль прогестинов плаценты и желтых тел - определяющая для развития беременности благодаря стимулирующему действию на функции плацентарных клеток, тормозному влиянию на сокращения миометрия и подавлению процесса овуляции в яичнике. На той или иной стадии беременности наступает значительное усиление секреции прогестинов плацентой и желтыми телами (рис.1.3). В период максимальной секреции уровень прогестинов у беременных повышается более чем на порядок по сравнению с небеременными.

Наряду с прогестинами плацента и желтые тела секретируют значительные количества эстрогенов. Плацента в отличие от фолликулов или желтого тела не способна синтезировать эстрогены denovo из холестерина. В ее клетках отсутствуют ферменты, обусловливающие стадии превращения прегненолона и его производных в андрогены. Синтез же эстрогенов плацентой может осуществляться только из андрогенов[3]. Источником андрогенов для синтеза эстрогенов в плаценте являются андрогены надпочечников плода и прежде всего дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С). Это соединение секретируется корой надпочечников. Поступая в плаценту, оно подвергается гидролизу под влиянием плацентарных сульфатаз и превращается в неконъюгированный дегидроэпиандростерон (ДГЭА), который там же преобразуется в андростеидиол. Конечным продуктом превращений являются Е2 и Е1. Однако основным секретируемым плацентой эстрогеном является Е3. Этот эстроген синтезируется не путем 16α- гидроксилирования стероидов в плаценте, так как 16α-гидроксилаза отсутствует в ее клетках, а за счет 16α-гидроксилированного ДГЭА, уже образовавшегося в других тканях. По-видимому, ДГЭА-сульфат, секретируемый фетальным надпочечником, превращается в печени плода и, возможно, матери сначала в 16α -окси-ДГЭА- сульфат и лишь затем в плаценте метаболизируется в Е3 (рис.1.4) [8].



Рис. 1.4 - Функционирование ФПС в процессе биосинтеза Е3

Таким образом, в процессе синтеза эстрогенов участвуют кора надпочечников, печень плода и плацента, образующие единую ФПС, главным секретируемым эстрогеном которой служит Е3. Максимальная концентрация данного гормона у женщин при беременности в 1000 раз выше, чем вне беременности, в то время как концентрация Е2 и Е1 возрастает лишь в 100 раз [8]. Физиологическое значение усиления секреции эстрогенов, видимо, сводится на ранних стадиях беременности к обеспечению максимального эффекта прогестинов на матку, а на поздних стадиях - к стимуляции развития протоков молочных желез и подготовке родового акта. Считается, что существенное значение для нормального течения беременности на разных ее стадиях имеет определенное соотношение эстрогенов и прогестинов, а не только их абсолютное количество.

Важнейшей функцией ХГЧ является стимуляция стероидогенеза сначала в желтом теле, затем в плаценте. Не исключено, что ХГЧ служит физиологическим стимулятором синтеза ДГЭА и его сульфата в зародышевой коре надпочечников. Поскольку у большинства видов животных ХГЧ в плаценте не образуется, для поддержания ее стероидогенной деятельности необходимы гонадотропины гипофиза. В связи с этим гипофизэктомия таких животных может вызывать аборты.

Важнейший белковый гормон плаценты человека - ХСЧ. Этот гормон начинает секретироваться у женщин с 6-й недели беременности и в дальнейшем, несмотря на значительные колебания, уровень его секреции постепенно нарастает и может достигать 1 г за сутки. При этом концентрация гормона в крови достигает примерно 500-800 мкг%[2]. Скорость секреции ХСЧ, как и скорость секреции ХГЧ, не зависима от функций гипофиза. Максимум интенсивности продукции плацентарноголактогена у женщин выявляется в 3-м триместре беременности, совпадая с максимумом скорости продукции прогестинов и эстрогенов[7].

Считают, что гормон выполняет не столько ростовую, сколько маммотропную функцию, подготавливающую молочные железы матери к последующему акту лактации. Кроме того, ХСЧ, вероятнее всего, играет существенную рать в регуляции обмена липидов и углеводов в системе мать-плод.

Плацента, также, секретирует на поздних стадиях беременности еще один пептидный гормон - релаксин. В его секреции принимают участие и желтые тела. Релаксин вызывает лизис хряща лонного сращения тазовых костей, расслабляет связки малого таза, мышцы шейки матки и вагины. Таким образом, этот гормон, очевидно, подготавливает материнский организм к родовому акту.

Говоря об эндокринных функциях плаценты, следует подчеркнуть ее особенности: способность секретировать гормоны различной химической природы - стероиды и пептиды - и относительную автономность ее деятельности у некоторых видов от других эндокринных желез.

При завершении беременности происходит резкая перестройка ряда эндокринных функций, подготавливающая в конечном итоге родовой акт. Роды обусловлены сложным комплексом нервно-рефлекторных и эндокринных механизмов, приводящих к стимуляции сокращений матки и расслаблению ее шейки, отторжению плаценты, расхождению костей лонного сращения и выходу плода из половых путей материнского организма. Среди эндокринных факторов, участвующих в регуляции родового акта, наиболее существенное значение имеют эстрогены, прогестины, окситоцин, релаксин, глюкокортикоиды.

Повышение уровня секреции эстрогенов перед родами играет, по-видимому, важную роль в стимуляции сокращений миометрия. При этом эстрогены могут производить на контрактильностъ матки как прямое, так и непрямое действие. Считается, что непрямые эффекты эстрогенных гормонов на миометрий опосредуются стимуляцией выброса окситоцина нейрогипофизом и повышением чувствительности к нему гладкомышечных стенок матки, повышением возбуждающих α-адренэргических эффектов симпатических нервных волокон, усилением освобождения слизистой матки простагландином.

Пг и, в частности, ПгF2α, освобождаемые под влиянием эстрогенов, глюкокортикоидов или других факторов, имеют большое значение для регуляции родовой деятельности, вызывая сильные сокращения миометрия беременной матки и обусловливая лютеолиз. Упомянутые эффекты Пг и прежде всего их влияние на сократительную способность матки используются в акушерско-гинекологической практике для стимуляции затяжных родов и искусственного прерывания беременности. Если совокупность эффектов эстрогенов способствует реализации родового акта, то все известные эффекты прогестинов препятствуют его развитию и обусловливают пролонгирование (удлинение) беременности. В связи с этим для стимуляции родов может играть значительную роль снижение секреции прогестинов, происходящее к концу беременности или в начале родового акта. Снижение секреции прогестинов в этот период может быть обусловлено преимущественно отторжением плаценты. По существующим представлениям, родовой процесс зависит в значительной степени не только от абсолютных концентраций эстрогенов и прогестинов, но и от увеличения их соотношения. Не и исключено, что перед родами повышается резистентность матки к действию прогестинов.

Еще одним гормоном, играющим первостепенную роль в инициации и поддержании родового процесса, является окситоцин. Этот гормон - мощный стимулятор сокращений матки. У женщины его концентрация в крови повышается к началу родового акта и имеет инициирующее значение для родов. Вместе с тем у человека секреция гормона значительно повышается, по-видимому, лишь на поздних стадиях родового процесса и играет соответственно роль поддерживающего фактора. Препараты окситоцина также применяются в акушерско-гинекологической практике для стимуляции родов. Эффекты окситоцина на контрактильность миометрия существенно зависимы от предшествующего воздействия на него эстрогенов и прогестинов.

Как уже упоминалось, в подготовке родовой деятельности участвует и гормон релаксин. Помимо прямого действия этого гормона на связки малого таза, гладкие мышцы шейки матки и вагины, он, как и эстрогены повышает реактивность миометрия к контрактильному действию окситоцина, а также ангиотензина II и брадикинина.

Предполагают, что не только состояние эндокринного аппарата матери, но и гормоны плода участвуют а регуляции родовой деятельности (напомним, что эндокринные клетки трофобласта также эмбрионального происхождения). Особое место при этом, по-видимому, принадлежит эмбриональной гипофизарно-гипоталамо-адреналовой системе, повышающей свою активность во время родов и перед их наступлением.

Разрушение у плода срединного возвышения, гипофиза или адреналэктомия значительно пролонгируют беременность. И, наоборот, введение в плод или материнский организм АКТГ или глюкокортикоидов стимулирует родовую деятельность. Предложена гипотеза [8], согласно которой на завершающих стадиях созревания плода, когда его организм уже не может находиться во внутриутробном состоянии, под действием ряда факторов (гипоксия, повышение общей двигательной активности) возникает «фетальный стресс», приводящий к интенсивной продукции фетальных кортикостероидов и последующей стимуляции родов. Таким образом, эндокринные механизмы матери и плода объединяются и единую систему реализации родового акта. Однако гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система эмбриона играет хотя и важную, но не решающую роль в осуществлении родовой деятельности. Гибель плода или разрушение у него элементов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы лишь отодвигает время наступления родового акта, но не предотвращает его.

Необходимо отметить, что ролы обеспечиваются не только прямым воздействием комплекса эндокринных факторов на матку, но и нервно-рефлекторными механизмами.

**1.4 Гормональная диагностика состояния беременности**

**.4.1 Диагностика беременности на ранних сроках**

В последнее время широкое распространение получили качественные иммуноферментные тесты на беременность, основанные на определении в моче или сыворотке крови ХГЧ - гормона, продуцируемого уже с первых дней после имплантации зародыша. Тесты отличаются диагностической точностью, быстротой и простотой исполнения (для домашнего пользования).

При нормальном течении беременности ХГЧ появляется в крови и моче на 5-7 сутки после зачатия. Концентрация гормона к этому сроку составляет 50 и более мМЕ/мл. Наивысшего уровня (до 200000 мМЕ/мл) уровень ХГЧ в крови и моче беременной достигает в 1 триместре. ХГЧ определяется в крови и в моче небеременных здоровых женщин, однако, его уровень не превышает 15 мМЕ/мл [2].

Чувствительность качественного иммуноферментного анализа ХГЧ с использованием моноклональных антител, направленных к эпитопу на карбоксильном конце аминокислотной последовательности, специфичному для β-ХГЧ составляет 50 мМЕ/мл. Эго делает возможным выявление беременности в течение первой-второй недели после зачатия.

Ложноотрицательная реакция при проведении иммуноферментного теста на беременность чаще всего может быть при слишком раннем сроке, когда количество выделяемого ХГЧ ниже пороговой чувствительности применяемого метода, а также при нарушенной беременности (маточной или внематочной) вследствие возможного некроза хориальной ткани с резким ограничением вплоть до полного отсутствия секреции гормона.

Особого внимания требует дифференциальная диагностика внематочной беременности и маточной прервавшейся беременности с дисфункциональными маточными кровотечениями или опухолями матки и придатков. При этом, вследствие нарушения функции хориона, концентрация ХГЧ бывает ниже чувствительности метода (50 мМЕ/мл). В таких случаях отрицательный результат пробы не свидетельствует об отсутствии беременности, в то время как положительный результат всегда подтверждает этот диагноз.

Ложноположительная реакция может наблюдаться при гинекологических заболеваниях, связанных с повышенной секрецией лютеотропного гормона (особенно при использовании в иммунологических методиках антител с низкой специфичностью); при опухолях гипофиза или яичника; воспалительных заболеваниях половой системы и у женщин в климактерический период или в менопаузе. При подозрении на эту патологию следует повторить исследование при разведении мочи в 2 раза. Отрицательная реакция в этом случае исключает беременность. Ложноположительный результат может быть связан с примесью крови в моче, а так же с выделением значительного количества лекарственных веществ при соответствующей терапии (алкалоиды, транквилизаторы, производные фенотиазина) [2].

Показания к количественному определению некоторых гормонов при патологии беременности

В развитии и поддержании беременности важнейшая роль принадлежит ФПС, который синтезирует ряд местных и гуморальных регуляторов, в том числе и гормональной природы. Плацента и плод синтезируют все гормоны, необходимые для нормального их развития.

Показания к определению содержания ХГЧ в крови [2]:

ранняя диагностика беременности;

нарушение функции плаценты при патологически протекающей беременности;

дифдиагностика пузырного заноса и хорионэпителиомы, контроль за эффективностью их лечения;

Показания к определению содержания ПЛ в крови:

диагностика плацентарной недостаточности, гипоксии и гипотрофии плода;

Показания к определению содержания Прл в крови:

для комплексной оценки функционального состояния ФПК;

нарушение лактации в послеродовый период;

Показания к определению содержания эстрогенов в крови:

контроль за течением беременности с целью диагностики состояния ФПК;

Показания к определению содержания ПГ в крови:

диагностика фето-плацентарной недостаточности в динамике беременности и родов;

Показания к определению содержания Кр в крови:

нарушение функционирования системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников;

диагностика болезней Аддисона и Иценко-Кушинга.

**2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТА**

С целью изучения функции и состояния ФПС нами определено содержание ряда гормонов в сыворотке крови у женщин (20-35лет) на разных сроках беременности. Работу проводили на базе ЦНИЛ Донецкого Медицинского университета им. М. Горького в отделе молекулярно-генетических исследований. Диагностика проводилась методами радиоиммунологического (РИА) и иммуноферментного (ИФА) анализа.

**.1 Принципы методов исследования**

Для определения эстриола использовался метод конкурентного ИФА; плацентарного лактогена человека (ПЛ) - метод ИФА типа «сэндвич».

Принцип метода конкурентного ИФА. На твердой фазе сорбируют антитела к антигену, т.е. к эстриолу. Антиген-препарат метят ферментом (в данном случае эстриол меченый Horse RadishPeroxidase). При проведении анализа к твердой фазе добавляют испытуемую биологическую жидкость и меченый антиген. Последний конкурирует с антигеном в испытуемой пробе за иммобилизованные на твердой фазе антитела. В результате реакции ферментативная активность на твердой фазе оказывается обратно пропорциональной концентрации определяемого в пробе антигена.

Принцип метода «Сэндвич»-ИФА. «Сэндвич»-ИФА разработан для антигенов, на которых есть не менее двух неперекрывающихся эпитопов. Против обоих эпитопов получают в качестве реагентов специфичные антитела. Антитела к одному из эпитопов сорбируют на твердой фазе. Испытуемую пробу добавляют к твердой фазе, инкубируют, отмывают. После отмывки вносят конъюгат антител ко второму эпитопу с ферментом (Horse Radish Peroxidase). Ферментативная активность, остающаяся на твердой фазе, прямо пропорциональна содержанию антигена в пробе.

Эстрадиол и прогестерон определяли методом конкурентного РИА.

Принцип метода конкурентного РИА состоит в следующем. В аналитической пробирке, содержащей компоненты набора и образец сыворотки крови, во время инкубации устанавливается равновесие между [125I]-гормоном (эстрадиолом или прогестероном) и эндогенным гормоном анализируемого образца сыворотки крови с антителами, иммобилизованными на стенках пробирки. Количество связанного антителами [125I]-гормона находится в обратной зависимости от концентрации гормона в анализируемом образце. Разделение свободного и связанного антителами гормона осуществляют удалением инкубационной среды из пробирок с помощью водоструйного насоса.

**2.2 Процедура определения эстрадиола и прогестерона**

Аналитические пробирки поместить в штатив и каждую пару пробирок маркировать обозначением той величины, для измерения которой они предназначены: Т - для измерения общей активности меченого антигена в пробирке; В0 - В5 - для построения калибровочной кривой; Вкс - для пробирок с КС; Вx - для исследуемых образцов сыворотки крови пациентов.

Отобрать из каждого флакона с калибровочными пробами по 0,05 мл сыворотки и внести в пробирки В0 - В5. Из флакона с КС отобрать по 0,05 мл в пробирки Вкс. В пробирки Вх внести по 0,05 мл исследуемых образцов сыворотки крови пациентов.

Во все пробирки внести по 0,5 мл раствора меченого антигена.

Инкубировать все пробирки при температуре (20-25)°Св течение 1 ч при постоянном встряхивании (не менее 300 встряхиваний в минуту).

Из всех пробирок, кроме Т, полностью удалить содержимое с помощью водоструйного насоса.

Все пробирки поместить вгамма-счетчик и измерить связанную и общую активность меченого антигена в каждой пробирке в течение 1 мин.

Определение хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) проводили методом РИА типа «сэндвич».

**2.3 Принцип метода «Сэндвич»**

В наборе используется два вида мышиных моноклональных антител к различным эпитопамβ-субъединицы ХГЧ, что позволяет определять общий ХГЧ, т.е. его интактную молекулу и (β-субъединицу. Исследуемые образцы, контрольные и калибровочные пробы инкубируют в пробирках, покрытых одним видом моноклональных антител совместно с раствором других антител, меченных 125I. После окончания, инкубации удаляют жидкое содержимое, промывают пробирки и измеряют связанную активность 125 I. Концентрацию общего ХГЧ, прямо пропорциональную связанной активности, определяют методом интерполяции по калибровочной кривой.

**2.4 Процедура определения ХГЧ**

В покрытые антителами пробирки последовательно внести:

а) 50 мкл калибровочных, контрольных и анализируемых проб в соответствии с маркировкой;

б) 200 мкл меченых антител;

Перемешать.

В две дополнительные пробирки внести по 200 мкл меченых антител для определения общей активности 125I (Т).

Инкубировать 1 час при (18-25)°С и постоянном встряхивании.

Тщательно удалить содержимое пробирок (кроме проб Т).

Промыть пробирки 2 мл промывочного раствора.

Измерить связанную (В) и общую (Т) активность I в течение 1 мин на гамма-счетчике.

Расчёты и графические построения проводятся при помощи специальных программ на ПК. Результаты (определение содержания гормона) рассчитывают методом интерполяции по калибровочной кривой, полученной одновременно с анализом неизвестных проб.

**3. ГОРМОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЧЕЛОВЕКА (РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ)**

Гормональный аспект физиологической беременности несмотря на многолетние исследования, обогатившие науку важными фактами, не нашел еще достаточно разностороннего и полного освещения в литературе. Это естественно, так как сама проблема поистине неисчерпаема. Новые экспериментальные и теоретические данные, новая клиническая информация, новые сведения, добытые в области эндокринологии беременности, биохимической динамики метаболических процессов и их гормональной регуляции при нормальном и патологическом гестационном процессе - все это вносит соответствующие коррективы в наши представления о гормональном фоне беременности, одновременно выдвигая перспективные направления проблемы. Особую биологическую и клиническую значимость имеет изучение как взаимосвязей между отдельными гормонами, так и корреляций, складывающихся между гормональным шунтом регуляции метаболического гомеостаза в системе мать-плацента-плод и другими биологическими регуляторами гестационного процесса.

В данном исследовании сделана попытка проанализировать и обсудить лишь некоторые простейшие аспекты проблемы. Одним из них явилось изучение гормонального фона при физиологически протекающей беременности, а также роли ФПС в развитии и поддержании беременности.

Объектом исследования были 36 женщин в возрасте от 25 до 30 лет. Количественное содержание эстрадиола было определено у 8 пациенток, прогестерона - у 25, ХГЧ - у 11. В работе следили за показателями, которые характеризуют нормальное протекание беременности на разных сроках. Полученные данные сравнивали с показателями нормы содержания гормонов (см. таб.3.1 и 3.2) на определенных сроках беременности.

Таблица 3.1 - Содержание прогестерона и Е2 в сыворотке крови при физиологически протекающей беременности

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Срок (неделя) | Пг, нмоль/л | Е2, нмоль/л |
| 3-6 | 77,0-82,0 | 0,5-4,0 |
| 7-8 | 89,0-104,5 | 4,0-7,5 |
| 9-10 | 104,5-113,0 | 7,5-8,5 |
| 11-12 | 113,0-137,0 | 8,5-10,9 |
| 13-14 | 137,0-146,0 | 10,5-12,0 |
| 15-16 | 146,0-167,5 | 12,0-21,5 |
| 17-18 | 167,5-189,0 | 21,5-29,0 |
| 19-20 | 189,0-211,0 | 29,0-37,0 |
| 21-22 | 211,0-251,0 | 37,0-38,0 |
| 23-24 | 251,0-268,0 | 38,0-42,0 |
| 25-26 | 268,0-349,0 | 42,0-45,0 |
| 27-28 | 349,0-380,0 | 45,0-50,0 |
| 29-30 | 380,0-469,0 | 50,0-52,0 |
| 31-32 | 469,0-562,0 | 52,0-55,0 |
| 33-34 | 562,0-625,0 | 55,0-57,5 |
| 35-36 | 625,0-663,0 | 57,5-59,0 |
| 37-38 | 663,0-726,5 | 59,0-61,0 |
| 39-41 | 726,5-839,0 | 61,0-66,0 |

Содержание прогестерона в крови матери прогрессирующе растет, возрастая в 2 раза к 7-8 неделе, а затем постепенно повышается до 37-38 недель. Снижение уровня гормона указывает на наличие патологии беременности и требует заместительной терапии. Увеличение уровня гормона указывает на наличие почечной недостаточности (нарушение его выведения). Выработка прогестерона полностью прекращается лишь при далеко зашедших дегенеративных изменениях в плаценте, например, при замершей беременности. Содержание этого гормона в норме наблюдалось у 8 беременных, у 10 зарегистрировано повышенное и у - 14 пониженное (таб.3.3).

Таблица 3.2 - Содержание ХГЧ в норме в сыворотке крови при физиологически протекающей беременности

|  |  |
| --- | --- |
| Срок беременности | Концентрация ХГЧ, МЕ/л |
| 3 недели | 0-100 |
| 4 недели | 60-1000 |
| 5 недель | 50-7000 |
| 7 недель | 500-60000 |
| 9 недель | 17000-200000 |
| 11 недель | 34000-250000 |
| 13 недель | 25000-210000 |
| 1 триместр | 45000-200000 |
| 2 триместр | 7000-100000 |
| 3 триместр | 2000-60000 |

Таблица 3.3 - Содержание Е2, Пг и ХГЧ у обследованных женщин

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Пациент | Срок | Е2, нмоль/л | ПГ, нмоль/л | ХГЧ, МЕ/л |
| 1 | 2-3 недели | 1,8 |  |  |
| 2 | 3-4 недели |  | 51 |  |
| 3 | 3-4 недели |  |  | 18682 |
| 4 | 3-4 недели |  | 49 | 2009 |
| 5 | 4-5 недель |  | 66 | 4785 |
| 6 | 4-5 недель | 2,0 | 37 | 22696 |
| 7 | 4-5 недель |  | 105 |  |
| 8 | 4-5 недель |  |  | 82651 |
| 9 | 5 недель |  | 87 | 15649 |
| 10 | 5 недель | 4,0 | 110 |  |
| 11 | 5-6 недель |  | 27 | 28297 |
| 12 | 5-6 недель | 5,2 | 107 | 174009 |
| 13 | 5-6 недель |  | 52 |  |
| 14 | 5-6 недель |  | 107 |  |
| 15 | 6 недель |  | 85 |  |
| 16 | 6-7 недель |  | 65 | 96611 |
| 17 | 6-7 недель |  |  | 101442 |
| 18 | 6-7 недель |  | 53 | 21927 |
| 19 | 6-7 недель |  | 78 |  |
| 20 | 7 недель | 1,8 | 95 |  |
| 21 | 8-9 недель |  | 112 | 296793 |
| 22 | 8-9 недель |  | 123 | 217898 |
| 23 | 8-9 недель |  | 111 |  |
| 24 | 9 недель | 6,6 | 95 |  |
| 25 | 9 недель | 6,4 | 39 |  |
| 26 | 9-10 недель |  | 73 |  |
| 27 | 9-10 недель |  | 96 |  |
| 28 | 12 недель |  | 127 |  |
| 29 | 13 недели |  | 138 |  |
| 30 | 13 недель |  | 107 |  |
| 31 | 13-14 недель |  | 148 |  |
| 32 | 14 недель |  | 137 |  |
| 33 | 15-16 недель |  | 246 |  |
| 34 | 30-31 неделя | 55 | 400 |  |
| 35 | 33-34 недели | 57 | 521 |  |
| 36 | 35 недель |  | 643 |  |

При беременности содержание эстрогенов прогрессивно растет, причем происходит преимущественное образования Е3 по сравнению с Е2 и Е1. Недостаток синтеза Е3 вызывает угрозу прерывания в 1-ой половине беременности и угрозу преждевременных родов - во 2- ой. Содержание Е2 в крови матери в начале беременности соответствует его уровню у небеременных женщин в период овуляции. При физиологически протекающей беременности резкий подъем его уровня отмечается к 9-10-й неделе, затем - постепенно увеличивается до конца беременности с тремя пиками более высокой концентрации - в 23-24, 35-36 и 39-40 недель [9]. При определении Е2 содержание гормона в норме наблюдалось у 5ти пациенток, у 2х - повышенное и у 2х - пониженное (таб.3.3).

ХГЧ транспортируется преимущественно в кровь матери, где его уровень в 10-20 раз выше, чем в крови плода. Период полураспада - 27 часов, следовательно, при его определении получают истинную и сиюминутную характеристику состояния его секреции. В первые 4-6 недель беременности содержание ХГЧ в биологических жидкостях организма увеличивается в 2 раза каждые 2 дня, достигая максимума на 9-12 неделе. Во 2 триместре содержание ХГЧ стабилизируется на невысоком уровне, а затем несколько возрастает. Гиперсекреция ХГЧ возникает как вариант нормы при многоплодной и пролонгированной беременности. Повышение уровня ХГЧ является неблагоприятным симптомом токсикоза беременных, врожденных пороков развития плода. При определении понижения содержания в крови или экскреции ХГЧ у беременной на 20-30 % от недельной нормы необходимо повторить анализ. Если содержание ХГЧ окажется таким же или в пределах нормы при отсутствии иных признаков плацентарной недостаточности, то можно расценивать данный случай как вариант нормы. Прогрессирующее в динамике наблюдения снижение содержания ХГЧ в крови матери на 50 % и более указывает на формирование плацентарной недостаточности и требует дополнительного определения других гормонов плаценты и ФПК. При определении ХГЧ содержание гормона в норме наблюдалось у 1 беременных, у 12 - повышенное и у 0 - пониженное (таб. 3.3).

**ВЫВОДЫ**

Проведена диагностики эстрадиола, прогестерона и ХГЧ, обеспечивающих морфофункционального статуса органов и систем плода, а также специфическое развитие репродуктивной системы матери (матка, вагина, молочные железы).

У значительной части беременных имеет место или снижение уровня содержания гормонов, или и его повышение. Однако, для постановки достоверного диагноза необходимо более тщательное обследование, гормоно-диагностика, учет биохимических показателей.

Количественное определение гормонов (женских половых и плацентарных) важно для понимания механизмов протекания беременности и своевременного выявления патологических отклонений, с целью их коррекции.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Биологическая химия: Учебник/ Берёзов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Под ред.акад. С.С. Дебова. - 2-е изд., -М.: Медицина, 1990.- 528с.: ил.

2. Практическая гормонодиагностика в акушерстве и гинекологии: Руководство для врачей/ С.В. Зяблицев, Э.Б. Яковлева, С.Б. Арбузова, М.И. Николенко. - Донецк, 1998. - 74с.

. Гормональные аспекты физиологической беременности/ Минкина А.И., Рымашевская Э.П., Кургунова Л.С., Польщикова Л.А. - Ростов-на-Дону. Изд-во Рост. ун-та. - 1987, 128с.

. Эндокринная регуляция беременности у человека./Доклад Научн. группы ВОЗ. М.: Медицина.- 1972, 40с.

. Гинекологическая эндокринология. / Сольский Л.П., Михедко В.П., Фердман Т.Д., Борин А.Л.. - Киев: «Здоров’я».- 1976, 240 с.

. Иммунологическая гормонодиагностика в акушерстве и гинекологии: Обзор лабораторных анализов/ IMMUNOTECH. - 1997, 20 с.

. Репродуктивная эндокринология. В 2-х томах. Пер. с англ./ Под ред. С.К. Йена, Р.Б. Джаффе.- М.: Медицина.- 1998, 704 с.

. Основы эндокринологии: Учебник/ Розен В.Б.- 3-е изд., перераб. И доп. - М.: Изд-во МГУ, 1994. - 384 с.

. Молекулярные механизмы гормональной регуляции обмена веществ./ Кучеренко И.К., Германюк Я.Л., Васильев А.Н. -Киев: Вища школа. Изд-во при Киев. Ун-ве, 1986. - 148с.